

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE
Dir.: Professeur P. GAUTIER

Intoxication salicylée

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

MARIO DE MARCO

de NEW-JERSEY

Thèse N° 2428

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

Intoxication salicylée

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

MARIO DE MARCO

de NEW-JERSEY

Thèse N° 2428



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

*La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur
P. Gautier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre
par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 30 novembre 1956.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2428

Je désire exprimer ici ma reconnaissance au professeur P. Gautier, professeur de la Clinique de pédiatrie, qui nous a fait l'honneur de présider à cette thèse.

Mes vifs remerciements vont au Docteur A. Mégevand qui m'a guidé dans l'élaboration de ce travail.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

L'INTOXICATION SALICYLEE

Introduction

Les salicylates constituent l'un des agents pharmacodynamiques les plus utilisés de nos jours; ce sont des médicaments à la fois spécifiques et symptomatiques très puissants. Leur grand pouvoir antirhumatismal, antiinflammatoire, analgésique et antipyrétique explique leur usage courant dans de nombreuses affections douloureuses et fébriles. A leur grande efficacité se joignent une innocuité relative et une marge thérapeutique assez étendue. Cependant il faut se garder de les considérer comme entièrement inoffensifs. D'une part, en effet, ils peuvent parfois provoquer des malaises subjectifs et des troubles fonctionnels divers plus ou moins sérieux, passagers ou prolongés si on les administre à des personnes particulièrement sensibles à ces drogues (idiosyncrasie individuelle), ou si la posologie est trop élevée.

D'autre part, bien des auteurs ont signalé des cas d'intoxication grave, voire mortelle, soit accidentelle, soit volontaire (essais de suicide). C'est surtout aux U.S.A., en Angleterre et en Hongrie que ces formes d'empoisonnement sont relativement fréquentes, spécialement chez des aliénés, des psycho- et des névropathes, des neurasthéniques qui essayent par ce moyen de mettre un terme à leur vie. Les femmes y sont plus enclines que les hommes. D'autre part, on a observé bien des intoxications bénignes ou graves chez des nourrissons et des enfants en bas âge, soit que ceux-ci offrent une moindre résistance à l'agent nocif, soit que les enfants se montrent plus imprudents que les adultes et avalent facilement des pilules et des cachets, voire des liniments destinés à l'usage externe.

Nous ne voulons pas dresser ici un tableau statistique sur la fréquence de ces intoxications. Ce qui nous intéresse avant tout ici, c'est leur symptomatologie et la pathogénie des troubles présentés par les malades. Ce dernier problème fait l'objet principal de la présente thèse. Quant aux doses toxiques, elles sont extrêmement variables, oscillant d'un individu à l'autre. Alors qu'on a observé une issue fatale après l'absorption de 12 - 15 gr. d'aspirine, d'autres malades ont survécu à l'ingestion de plus de 200 comprimés (50 gr.). Ajoutons que la plupart des intoxications sont bénignes, mais que jusqu'à présent, dans les formes sévères, la majorité des malades succombent (surtout

les enfants).

Symptomatologie

Les salicylates agissent avant tout sur l'estomac, le foie, les reins et le système nerveux central. Nous distinguerons en outre les symptômes subjectifs et objectifs.

Les troubles gastriques sont extrêmement fréquents. Les malades se plaignent d'une sensation d'oppression à l'épigastre, de nausées, qui s'accompagnent généralement de vomissements; mentionnons aussi à ce propos la soif intense et la sécheresse de la langue concomitantes. Du point de vue anatomo-pathologique on a constaté à l'autopsie de sujets ayant succombé à l'intoxication salicylée des hémorragies gastriques. Les salicylates perturbent souvent les fonctions hépatiques, en particulier la fonction glycogénique et la coagulabilité du sang (voir plus bas). En ce qui concerne les reins, ils sont aussi souvent atteints; il y a bien des fois de l'oligurie, de l'albuminurie, de la cylindrurie, parfois on a trouvé des érythrocytes dans de l'urine, et le tissu rénal peut présenter des lésions.

L'effet toxique des salicylates sur les centres nerveux est assez constant. De petites doses stimulent, de fortes doses les inhibent. Le bulbe, le mésencéphale et le thalamus y sont le plus sensibles et les perturbations fonctionnelles des centres neuro-végétatifs expliquent bien des symptômes de l'intoxication. Mentionnons ici les bourdonnements et la dureté d'oreille, la surdité passagère et les vertiges dus à une irritation des nerfs cochléaire et vestibulaire, les troubles visuels, les céphalées, les hallucinations, les délires, un état ébrieux (ivresse salicylée); enfin des convulsions et le coma surviennent dans les formes les plus graves. C'est aussi aux troubles fonctionnels et réflexes végétatifs, d'origine centrale, qu'il faut attribuer l'hyperthermie et les désordres respiratoires si fréquents dans cette intoxication et que nous étudierons plus en détail.

Parmi les autres symptômes moins constants de l'intoxication salicylée, il faut relever tantôt la pâleur, tantôt la rougeur du visage, la cyanose des lèvres, les hémorragies (gastriques, nasales etc.), des perturbations de l'électroencéphalogramme.

L'intoxication par le salicylate de méthyle (Huile de Wintergreen) est généralement plus grave que celle par les autres

salicylates. Elle se caractérise spécialement par une dépression nerveuse et respiratoire, un état de stupeur, de l'acétonurie, de l'acidose, des congestions locales, de la rétention d'urée, de la gastrite, en plus des autres troubles que nous venons de décrire. La mortalité est élevée (59%), particulièrement chez les enfants.

Quant à l'aspirine (acide acétylsalicylique), le médicament le plus fréquemment utilisé de nos jours, elle peut aussi provoquer de graves intoxications et bien des auteurs signalent des cas mortels. La symptomatologie est la même que celle des autres salicylates; il faut cependant souligner ici la transpiration profuse, la salivation, les troubles respiratoires et cardiaques (tachycardie), les convulsions, délires et comas très profonds; certains cas s'accompagnent d'agranulocytose, d'ulcères gastriques, de forte acidose.

On s'est demandé à ce propos si le radical acétyl joue aussi un rôle dans la pathogénie de ces troubles, mais, d'après les recherches de B. Glasson, il ne semble pas qu'il faille l'incriminer.

Parmi tous les symptômes de l'intoxication salicylée, nous voulons en relever brièvement trois qui nous semblent importants et intéressants à étudier dans leur genèse et quant aux conséquences thérapeutiques qui en découlent: il s'agit des troubles respiratoires, de troubles de la régulation thermique et des hémorragies. En ce qui concerne la respiration, celle-ci est à la fois accélérée et plus profonde. D'autre part, les salicylates augmentent à la fois la production et la dépense de chaleur. Enfin ils retardent la coagulation sanguine et favorisent ainsi les hémorragies.

Comme nous l'avons dit plus haut, ce n'est pas seulement la posologie qui détermine la gravité de l'intoxication, mais aussi la sensibilité individuelle. Bien plus: on a noté des cas d'allergie aux salicylates, de réactions anaphylactiques. Ainsi A. Kind a décrit une malade asthmatique chez qui l'absorption d'une dose inoffensive d'aspirine déclencha une crise d'asthme extrêmement grave, et P. Kahn a observé un malade traité par des salicylates, qui provoquèrent une poussée fébrile "paradoxe" et un exanthème micromaculaire.

Intoxication aux salicyles

Cas No 1 (Observ. 90578)

Il s'agit d'un petit garçon de deux ans traité par des

salicylés pour un rhumatisme articulaire aigu. Au début de sa maladie, l'enfant reçoit 2 gr. d'aspirine par jour pendant une quinzaine de jours. Etant donné l'apparition d'un dédoublement du premier bruit à la pointe, on craint une localisation cardiaque bien que l'ECG et l'orthodiagramme demeurent dans des limites physiologiques. Ceci décide le médecin à augmenter la salicylothérapie à 3 gr par jour. Cette posologie est bien tolérée pendant trois semaines. A cette date, en même temps qu'apparaît une éruption de varicelle, se développe une intoxication aux salicylés caractérisée par des vomissements, de la somnolence et une respiration ample et rapide. Les dosages chimiques du sang confirment le diagnostic: azote total non protéinique élevé à 50 mg/100 cc, CO_2 abaissé à 12,8 meq/l, salicylémie à 35 mg/100 cc. Sous l'influence de l'arrêt des salicylés, l'état de l'enfant s'améliore rapidement. Le jour suivant, les vomissements ont disparu, la respiration est plus calme. Le surlendemain, l'enfant va bien. Ce jour-là, l'azote total non protéinique est à 17 mg/100 cc et la CO_2 à 20,7 meq/l.

Cas No 2 (Observ. 90267)

Il s'agit d'un enfant de sept ans traité également pour une maladie de Bouillaud. Pendant quatre semaines, l'enfant, qui pèse 26 kg, reçoit 4 gr. de salicylés par jour. A ce moment, la reprise d'un état sub-fébrile coïncidant avec une petite accélération de la vitesse de sédimentation par rapport au dernier contrôle, fait augmenter les doses quotidiennes d'aspirine à 6 gr. par jour. Mais trois jours plus tard, on assiste à un tableau d'intoxication aux salicylés: polypnée à 30/min, légère obnubilation, hyperréflexie généralisée, moiteur des extrémités. Le pH sanguin est à 7,5, le CO_2 à 18,1 meq/l, la salicylémie à 63 mg/100 cc. Il n'y a pas de cétonémie, mais on constate une discrète cétonurie. On arrête aussitôt toute thérapeutique aux salicylés. Le lendemain on observe une respiration encore profonde, sans obnubilation. Le pH sanguin est alors à 7,42, le CO_2 à 21,4 meq/l; la cétonurie a disparu. La salicylémie est tombée à 15,8 mg/100 cc. Le surlendemain du sevrage salicylé, le tableau clinique est normalisé, la respiration est régulière, à 20/min, les réflexes ostéo-tendineux ne sont plus exagérés; enfin, les dosages chimiques sanguins sont physiologiques: pH 7,34 mg/100 cc, CO_2 25,6 meq/l.

Une dizaine de jours plus tard, on a pu, chez ce jeune garçon, reprendre la salicylothérapie à raison de 4 gr. d'aspirine par jour. Aucun trouble ne s'ensuit sinon, trois semaines plus tard, une menace d'intoxication caractérisée par une dyspnée et une tendance à la

cyanose des lèvres. Un contrôle de la salicylémie montra alors un chiffre un peu élevé à 48 mg/100 cc par rapport aux contrôles précédents qui n'excédaient jamais 25 mg/100 cc. L'arrêt de l'aspirine jugula aussitôt cette menace de crise. Par la suite, le traitement fut poursuivi avec des doses oscillant entre 3 et 4 gr de salicylés suivant le taux de salicylémie de contrôle.

Cas No 3 (Observ. 7365)

Il s'agit d'une petite fille de huit ans qui est admise à la Clinique Infantile pour une intoxication survenue à la suite d'un traitement anti-psoriasique aux pommades salicylées. Au quatrième jour d'application de pommade salicylée à 4% sur le visage et sur le corps pour un psoriasis généralisé, l'enfant présente une importante dyspnée avec cyanose des lèvres et des extrémités. Elle est très agitée, a des hallucinations visuelles. Elle souffre de polydipsie et de polyurie. Bientôt s'installent des vomissements abondants accompagnés de cétonémie. Le soir de son hospitalisation, les dosages chimiques mettent en évidence une salicylémie à 56 mg%, un azote total non protéinique à 41 mg%, un potassium à 3,5 meq/l et un CO₂ à 14,5 meq/l; les autres électrolytes (Na, Cl, Ca) sont dans les limites physiologiques. La fillette reçoit un litre et demi de mélange isotonique additionné de K (glucose à 5%, NaCl 9 gr/l, KCl 3 gr/l). Le lendemain matin, elle est encore polypnéique (35 respirations/min), angoissée, cyanosée et continue à présenter des hallucinations visuelles (vision de gros éléphants). La recherche des corps cétoniques dans le sang et dans l'urine est fortement positive. Ce n'est que 72 heures environ après le sevrage salicylé que l'enfant reprend une conscience normale, que sa respiration se calme, que la cétonurie et la cétonémie disparaissent tandis que le CO₂ remonte à des normes physiologiques de 24,5 meq/l. Observons que ces salicylés qui avaient été absorbés par la seule voie percutanée étaient encore à 12 mg% dans le sang quatre jours après l'arrêt de la médication.

Dans ces trois observations d'intoxication salicylée relativement bénignes, bien que le tableau clinique soit chaque fois impressionnant, nous avons été frappés par l'importance des troubles respiratoires: ils apparaissent précocement, sont rapidement intenses à type de polypnée avec respiration très profonde, hyperpnée. Ils dominent très nettement le tableau clinique.

Chaque fois ils ont correspondu à une alcalose

respiratoire très nette: abaissement notable du CO_2 sanguin et élévation - contrôlée trop rarement - du pH sanguin. La cétose peut être présente même dans ces conditions et comme l'ont souligné avec force Royer et coll., cette cétose, associée à une RA abaissée, induit trop souvent en erreur; en l'absence d'une mesure du pH sanguin, on est évidemment tenté de diagnostiquer une acido-cétose à laquelle d'ailleurs l'intoxication conduit secondairement.

Mais considérons d'un peu plus près cette hyperpnée qui peut exister sans autre phénomène toxique notable (Cournot) et voyons comment les salicylates peuvent influencer la respiration.

Salicylates et respiration

Bien des médecins, tels See, Lewin, Weckerling et Gaudauer, Meyer, Harvie et Singer et d'autres ont expérimenté avec des animaux (chats, chiens, lapins), anesthésiés ou non, et ont constaté que l'administration (buccale, intraveineuse ou sous-cutanée) de doses plus ou moins fortes de salicylates provoque chez la plupart d'entre eux des troubles respiratoires pouvant s'accentuer jusqu'à la dyspnée. De même Gebert, Farber, etc. ont étudié l'influence des salicylates chez l'homme normal. Ici également se fait sentir un effet d'intensification.

Doolan a comparé la dyspnée produite sous l'influence des salicylates à la respiration du type Kusmaul qui s'observe dans le coma diabétique. Balazs parle d'une véritable respiration de Kusmaul. Manchester et Graham ont vu parfois des degrés extrêmement graves et alarmants de dyspnée chez leurs malades soumis à la médication salicylée.

Au contraire, Gebert n'a observé de modifications respiratoires chez ses volontaires qu'après leur avoir administré des doses assez élevées.

Quant à l'origine de cette hyperpnée (ou hyperventilation), tous les auteurs admettent qu'elle est due à une action soit réflexe, soit chimique du salicylate sur le centre respiratoire bulbaire. Odin parle d'une irritation toxique du centre, Johnson s'une simple stimulation.

Cette action résulte non de l'acidité de la drogue, mais de l'influence particulière du médicament. Celui-ci excite le centre respiratoire et détermine même à petites doses une polypnée plus ou moins intense. (Glasson, Rossier, Graham). Comme le dit R. Singer, il

s'agit d'une action spécifique des salicylates libres sur le mécanisme de régulation de la respiration et sur les terminaisons bulbaires du nerf vague. Cette action n'est pas liée à une concentration particulière de l'acide salicylique dans le sérum sanguin, car on l'a observée avec des taux de salicylémie variables.

Dodd et ses collaborateurs ont noté une connexion entre l'effet polypnéique des salicylates et les altérations de la régulation thermique qu'ils déterminent. Nous reviendrons plus loin sur ces relations lorsque nous étudierons l'action des salicylates sur la thermorégulation.

Quelles sont les répercussions proches et lointaines de l'hyperventilation salicylique ? Comme on le sait, la respiration pulmonaire et tissulaire contribue à régler la constance de la composition chimique du sang et des humeurs. Aussi une accélération et un approfondissement du rythme respiratoire entraînent-ils nécessairement des modifications importantes du milieu intérieur et en particulier de l'équilibre acido-basique de l'organisme. Nous allons analyser en détail ces altérations. Remarquons cependant d'abord que la polypnée salicylique serait influencée à son tour, selon certains auteurs, par les variations de la composition chimique du sang et des humeurs, ce qui créerait un véritable cercle vicieux qu'on ne peut rompre qu'en en supprimant la cause première, l'apport de salicylates.

Salicylates et équilibre acido-basique

La plupart des auteurs qui ont étudié l'intoxication salicylée ont constaté, soit chez les animaux et les sujets humains d'expérience ayant reçu des salicylates, soit chez des malades traités par ces drogues ou en ayant absorbé volontairement de fortes doses, un trouble notable de l'équilibre acido-basique. Quelques-uns d'entre eux (Veil et Grautner, Rapoport et Guest, Rossier, Farber et Yiengst, Singer, Royer et coll., Cournot, Barnett et coll., Dodd et coll., Lindsey, François et coll.) ont distingué en outre plusieurs formes de déséquilibre, selon la phase de l'intoxication et selon la dose de salicylate absorbée. C'est parfois l'alcalose qui prédomine, parfois l'acidose; parfois aussi les deux tendances semblent coexister. Il faut enfin différencier l'alcalose et l'acidose respiratoire, et l'alcalose et acidose métaboliques, selon la genèse et certains aspects de cette forme de déséquilibre.

Considérons de plus près les divers stades de l'intoxication. Le premier s'observe lorsque le malade a absorbé une dose relativement faible ou modérée du médicament - surtout s'il s'agit d'un adulte ou d'un enfant d'un certain âge (nous verrons plus loin le cas de l'intoxication chez les petits enfants et les nourrissons). C'est la polypnée qui domine le tableau critique. Elle entraîne une élimination accrue de gaz carbonique, donc un appauvrissement de l'organisme en CO_2 . Il en résulte une alcalose accrue du sang et des humeurs et c'est bien ce que la plupart des auteurs ont noté chez leurs malades. Cette alcalose se traduit soit par une augmentation du pH sanguin, soit par une diminution de la teneur du sang en CO_2 et de la tension du gaz carbonique dans l'air alvéolaire et dans le sang, ainsi que du pouvoir de fixation du CO_2 sanguin (Singer-Harvie; Johnson, Cournot, Gebert, Farber-Yiengst, Veil-Grautner). Grâce à la détermination des quatre facteurs - pH sanguin, taux et tension du CO_2 alvéolaire et sanguin, quantité de la base-tampon, Singer réussit à préciser la phase, le degré de l'intoxication. Cependant, c'est le pH sanguin qui est déterminante et constitue le moyen de diagnostic différentiel capital. Rossier et Wiesinger, de leur côté, ont procédé à des mesures spirométriques et physiochimiques et constaté également que l'alcalose s'accompagne en général d'une augmentation compensatoire du volume et de la pression du gaz carbonique de l'air expiré, d'une baisse de la tension du CO_2 sanguin et d'une réduction de la réserve alcaline.

Spühler, enfin, a trouvé que le taux des réserves basiques du sang n'est pas modifié par le degré d'alcalose ou d'acidose de celui-ci; il pense que les espaces extracellulaires sont doués d'une certaine capacité-tampon (Pufferungs-fähigkeit).

Notons ici que l'alcalose et la diminution du CO_2 sanguin accroissent à leur tour les troubles respiratoires.

Ainsi, pour résumer les données cliniques et expérimentales, le salicylate, commence par intensifier et accélérer la respiration et détermine, par suite, une alcalose respiratoire, que des mécanismes subtils de régulation interne tendent à compenser plus ou moins. Ainsi une forte alcalinité peut coexister avec la présence de quantités importantes d'acides, destinés à compenser la première.

A ce premier stade de l'intoxication salicylée en succède un second, dû à une imprégnation plus prononcée de l'organisme. On l'observe particulièrement chez les petits enfants et les nourrissons plus sensibles à l'action des corps cétoniques (voir plus loin), ainsi que chez les adultes et grands enfants intoxiqués par des doses plus

élevées du médicament.

Celui-ci agit, nous l'avons vu, sur les reins - en déterminant une azotémie, une rétention d'urée -, sur le foie - en produisant une déplétion des réserves de glycogène et, par suite, une cétose. Il provoque aussi - soit directement, soit indirectement, par l'intermédiaire des centres cérébraux végétatifs - des vomissements précoces ou tardifs. L'ensemble de ces phénomènes retentit sur le métabolisme et détermine souvent une acido-acétose secondaire caractérisée d'abord par une diminution de la base-tampon et du pH sanguin, puis par un accroissement compensateur de la réserve alcaline. La plupart des auteurs (Singer, Hartmann, Olmsted, Doolan, Cournot, Farber, etc.) ont constaté ce phénomène chez les malades gravement atteints. Il est certain que l'acide salicylique, qui est un acide faible, n'agit pas par sa qualité d'acide, mais en perturbant le métabolisme.

Singer et d'autres admettent que quatre facteurs doivent être invoqués pour expliquer la pathogénie de cette acidose; une accumulation de métabolites d'acides organiques, en particulier d'acides aminés de nature encore indéterminée, une rétention de radicaux acides (sulfates, phosphates); une mobilisation de chlorures extracellulaires et une perte plus considérable d'ions sodium que d'ions chlorés, cela malgré la perte en HCl par les vomissements, qui peuvent provoquer à eux seuls une alcalose métabolique.

Lipmann a décrit deux phases distinctes de ce stade: l'une caractérisée par une altération du métabolisme des hydrates de carbone, une acidose compensatrice, l'autre où l'acidose est décompensée et où surviennent des symptômes toxiques graves.

Quoi qu'il en soit, l'acidose est ici métabolique parce que consécutive à des troubles du métabolisme interne et parce que l'on y observe une connexion, étroite entre la baisse du pH sanguin et la diminution de la réserve alcaline: elle se combine avec de la cétose qui peut d'ailleurs précéder l'acidose.

C'est à cette acidose qu'on doit attribuer bien des troubles cérébraux et autres, d'une part la dyspnée tardive - qu'il faut éviter de confondre avec la polyphée primaire par irritation du bulbe - d'autre part les convulsions, les délires, les hallucinations, l'obnubilation mentale pouvant aller jusqu'au coma, ces désordres peuvent être très graves et aboutir à la mort par paralysie du centre respiratoire.

Notons enfin que ce stade est parfois séparé du précédent par une pause assez longue (6 à 18 heures) et que dans certains

cas graves, les symptômes initiaux ayant échappé à l'observation, le diagnostic est rendu difficile parce qu'on ne rattache pas les troubles présentés par le malade à l'absorption de salicylate.

En somme, le déséquilibre acido-basique provient d'abord de l'hyperventilation due à l'action spécifique du salicylate, de l'appauvrissement du sang en CO_2 et de l'alcalose qui en résulte, puis de la production de corps cétoniques, de troubles du métabolisme, des hydrates de carbone, secondaires à une atteinte du foie. Les désordres gastriques, les vomissements, la dysfonction rénale jouent aussi leur rôle; les premiers diminuent la teneur de l'organisme en chlorures, la seconde aboutit à une perturbation du métabolisme azoté et compromet aussi l'équilibre minéral et acido-basique.

L'acidose secondaire peut se combiner avec l'alcalose respiratoire; il y a diminution de la réserve alcaline (de la base-tampon, et du CO_2 sanguin, un abaissement du pH et toutes ces altérations produisent de l'hyperventilation et de la dyspnée. Il est souvent difficile de débrouiller l'écheveau complexe des causes et des effets, de poser un diagnostic précis et sûr. La détermination des quatre variables de Singer (pH, base-tampon, tension et concentration du CO_2) permet de voir plus clair dans la situation. L'auteur américain a même élaboré un diagramme très précieux qui oriente sur la nature et l'importance des troubles et grâce auquel on peut établir un pronostic. Il faut aussi souligner que chaque cas pose un problème nouveau et que c'est seulement en tenant compte des symptômes subjectifs et objectifs, des données cliniques et biologiques qu'on réussit à le résoudre.

Salicylates et régulation thermique

Comme on le sait, les salicylates sont de puissants antipyrétiques. Or leur action sur les centres thermiques est plus complexe qu'il ne semble au premier abord. Vu que cette influence est très importante et a fait l'objet d'intéressantes recherches, nous voulons consacrer quelques lignes à cette question.

C'est dans l'étude de K. Dodd, A.S. Mind et J.M. Arena que nous trouvons le plus de précisions sur l'action des salicylates sur la thermorégulation. Ces auteurs ont fait des investigations expérimentales et des observations cliniques qui ont montré que l'administration de salicylate provoque une rapide augmentation de la production et de l'élimination de chaleur. Les sujets d'expérience ne présentaient

aucun symptôme grave, même après avoir reçu de fortes doses du médicament, aussi longtemps que l'absorption de boisson était satisfaisante et que l'élimination de la chaleur ne se heurtait à aucun obstacle. En revanche, si l'on intervenait dans ce circuit thermique et qu'on entraînait le dégagement de chaleur, des doses autrement inoffensives, produisaient des symptômes graves, voire parfois mortels. Les auteurs attribuent ces effets dramatiques à l'hyperpyrexie, à la stase de chaleur et à l'épuisement des centres thermiques qui en résulte. La transpiration et la déshydratation du corps par d'autres moyens constituent des moyens naturels d'adaptation à un échauffement excessif par la drogue.

Dodd et ses collaborateurs attribuent la genèse de beaucoup de symptômes d'intoxication en particulier la polypnée, les sueurs profuses, les délires, les convulsions à ce désordre thermique. Certes les salicylates semblent aussi influencer directement le centre respiratoire et d'autres organes; les auteurs américains déclarent même qu'ils agissent d'une façon analogue aux corps cétoniques -, mais on ne saurait, à leur avis, jamais faire abstraction du trouble thermique.

Ce sont là des vues intéressantes et qui ont aussi une portée pratique indiscutable, puisqu'elles déterminent une conduite thérapeutique très nette; l'absorption ou l'administration parentérale de liquide permet à l'organisme de tolérer bien plus facilement la médication salicylée.

Les salicylates et la coagulation sanguine

Parmi les symptômes les plus fréquents de l'intoxication salicylée se trouvent les hémorragies (cutanées, d'organes internes, de séreuses). Rapoport, Wing et Guest ont fait des expériences avec des fortes doses de salicylates chez des lapins; ils ont constaté que beaucoup d'entre eux meurent d'hémorragies péricardiaques. Comment expliquer ce fait ?

Des analyses sanguines sur des rats, des lapins, soumis à la médication salicylée ont montré que celle-ci provoque une hypoprothrombinémie très intense.

De son côté, Per Wising a observé chez des femmes, traitées par des analgésiques contenant des salicylates, des hémorragies gingivales et de l'épistaxis, puis de l'hématurie qui s'exacerbèrent à l'époque des règles; la mesure de la prothrombine révéla un

abaissement prononcé de celle-ci. Enfin, O. Meyer et B. Howard ont constaté chez leurs malades subissant une cure de salicylate et d'aspirine, une tendance marquée à l'hypocoagulabilité du sang et à l'hypoprothrombinémie.

Celle-ci doit être considérée comme la cause essentielle des hémorragies qui sont également favorisées par l'effet vasodilatateur des salicylates.

Ces données expérimentales comportent aussi des conclusions thérapeutiques: la transfusion sanguine et l'administration de vitamine K permettent de combattre efficacement la tendance hémorragique.

Thérapeutique

Après avoir considéré la pathogénie de tous ces troubles et les théories qui ont été émises pour les expliquer, disons deux mots du traitement de l'intoxication salicylée. Celui-ci dépend certainement de la gravité du cas et des symptômes présentés par le malade.

1. Ce qui importe tout d'abord, c'est l'arrêt immédiat de la salicylothérapie et, en cas d'intoxication accidentelle, le lavage rapide de l'estomac;

2. Il faut renoncer au traitement routinier qui consiste à administrer des fortes doses de bicarbonate de soude. Cette thérapeutique qui semble avoir des effets heureux sur les désordres gastriques, et sur l'intoxication elle-même en favorisant l'élimination du ion salicylé et abaissant le taux de salicylémie, risque d'aggraver considérablement l'alcalose.

Il faut donc préalablement, par la clinique et l'examen du pH sanguin, déterminer la phase de l'intoxication. On peut, avec Royer et coll., schématiser le traitement de la manière suivante:

1. Traitement des formes excito-bulbaires

a) intoxication légère: pas de traitement particulier, arrêt du traitement, boissons sucrées supplémentaires;

b) intoxication sévère: traitement beaucoup plus actif: lavage de l'estomac avec une solution de permanganate de potassium à 1 pour 10.000. Administration de boissons sucrées abondantes pour

assurer une bonne diurèse qui favorise l'élimination du médicament et pour prévenir la cétose. Bien que la correction de l'alcalose ne s'impose pas absolument, il peut être utile de prévenir ses conséquences possibles sur l'équilibre du métabolisme du calcium par l'administration de calcium.

Pour atténuer la dyspnée qui est à l'origine de l'alcalose, on administre du phénobarbital toutes les 4 heures. Certains auteurs ont proposé de faire inhaler du gaz carbonique dans les cas de dyspnée intense.

2. Traitement de l'acido-cétose post-toxique

Dans toute intoxication salicylée, il faut essayer d'éviter l'apparition de la cétose en donnant d'emblée beaucoup de boissons sucrées. Si les vomissements s'opposent à l'administration buccale, on aura recours à la perfusion veineuse ou sous-cutanée. Dans ce dernier cas, il convient de doubler les doses habituelles d'hyaluronidase en raison de l'effet antihyaluronidorique de l'ion salicylé.

Lorsque l'acido-cétose est confirmée, il convient d'appliquer le traitement de l'acido-cétose diabétique à l'exclusion de l'insuline, dont l'emploi ne se justifie en aucune manière. On administre: 1) du sérum bicarbonaté en quantité modérée jusqu'à correction du pH sanguin, correction qui peut être obtenue en quelques heures, 2) du sérum glucosé ou des boissons sucrées en grande quantité (8 gr. de glucose par Kg. de poids et par jour environ), jusqu'à disparition de la cétose sanguine, 3) dans la mesure où il existe une hypochlorémie plasmatique et une diminution des chlorures urinaires, du sérum physiologique salé en quantité modérée dès que le pH sanguin est corrigé. On complètera ce traitement par l'injection quotidienne de vitamine K jusqu'au retour à la normale de la prothrombinémie.

Conclusions

A propos de 3 observations de la Clinique de Pédiatrie de Genève, nous avons étudié l'intoxication salicylée à la lumière de la littérature la plus récente; nous en avons considéré la symptomatologie, en nous arrêtant surtout aux troubles respiratoires, aux modifications de l'équilibre acido-basique, aux perturbations de la régulation thermique et à celles de la coagulabilité sanguine qu'elle entraîne.

Dans l'évolution de cette intoxication, on peut distinguer en gros deux stades distincts séparés par un intervalle plus ou moins long, le stade initial excito-bulbaire caractérisé par la polypnée et l'alcalose; le stade secondaire post-toxique où prédominent l'acido-cétose métabolique; ce stade beaucoup plus grave que le premier, peut aboutir à la mort, analogue à maints égards à celle de l'acidocétose diabétique. La gravité de l'intoxication dépend non seulement de la dose absorbée, mais aussi de l'âge du patient, les petits enfants et les nourrissons étant plus enclins à la forme acidotique grave; les adultes et les grands enfants à la forme alcalotique.

Nous avons aussi montré l'utilité des examens biochimiques et physique (pH sanguin surtout, CO_2 sanguin, réserve alcaline) pour déterminer la nature, la pathogénie des symptômes et la gravité de l'intoxication.

Enfin, nous avons considéré brièvement la thérapeutique de l'intoxication salicylée qui doit être à la fois étiologique et symptomatique, viser à éliminer le poison, à atténuer les désordres fonctionnels et troubles subjectifs.

BIBLIOGRAPHIE

- S. de Alzaga. Intoxication salicylique chez les enfants.
Semana medica 44: 87 - 90, 1937.
- J. Balazs. Uber Azetylsalizylsaure vergiftung. Ledz. Klinik 26:
1664 - 66, 1930.
- I. Cournot. Intoxication par l'aspirine chez l'enfant.
Semaine des hôpitaux de Paris. 29: no 38, 1953.

Les tentatives de suicide par l'aspirine à travers la
littérature médicale.
ibid. 26: 111 - 114, 1950.
- Dérobot & Le Breton. Intoxication mortelle par l'aspirine.
Annales médico légales 30, 252 - 54, 1950.
- K. Dodd, A.S. Minot & J.M. Arena. Salicylate poisoning: an explanation
of the more serious manifestations.
Amer. J. of Diseases of Children, 53: 1435 - 46, 1937.
- P.D. Doolan, W.P. Walsh & Wishinsky. Acetyl salicylic acid intoxica-
tion. J. Amer. Med. ass. 146: 105 - 6, 1951.
- J.C. Dyke. A case of aspirin poisoning. Lancet. 11: 1613-4, 1935.
- J.A. Erganlon, G.B. Forbes & D.M. Case. Salicylic intoxication in in-
fants and young children.
J. of Pediat. 30: 129-145, 1947.
- H.R. Farber, M.J. Yiengst & N.W. Shock. The effect of therapeutic
doses of aspirin on the acid-base balance of the
blood in normal adults.
Amer. J. of Med. Sciences. 217: 256-61, 1949.
- R. François, Bianco & Stupp. Alcalose respiratoire. Revue lyonnaise
de Med. 2: 63-65, 1953.
- K. Gebert. Die Atmung nach therapeutischen. Salizylgaben.
Acta med. scand. 117: 147-56, 1931.
- J.B. Gillespie & R.E. Dukes. Acetylsalicylic acid intoxication with
recovery - Amer. J. of Dis. of Children. 74: 334-38,
1947.
- B. Glasson. Contribution à la toxicologie expérimentale des médi-
caments acétyles. - Sch. med. Wschr. 82: 851, 1952.

- J.D.P. Graham & W.A. Parker. The toxic manifestations of sodium salicylate. Quart. J. Med. 17: 153-63, 1948.
- C.H. Gray Ketonemia in infancy Lancet I: 1017-1018, 1937.
- I.A. Greenberg. An evaluation of reported poisoning by acetylsalicylic acid. New Engl. J. Med. 243: 124-8, 1950.
- A.F. Hartmann & J. Erganian. Acute salicylate poisoning J. Pediat. 26: 214 - 5, 1945.
- F.H. Harvie & R.B. Singer. Salicylate poisoning. Amer. J. of Dis. of Child 89: 149-58, 1955.
- P. Kahn. Ein fall von paradoxer Fiebersteigerung nach Natruim Salicylicum K Wschr. 2: 594 - 5, 1923.
- A. Kind. Aspirinuberempfindlichkeit bei Asthma Bronchiale. Schw. m. Wschr. 81: 623-25, 1951.
- A. Ianda. Experimentelle Untersuchungen Uner Blutalkaleszenz. Arch. f. exper. Path. & Pharm. 52: 271-88, 1905.
- J. Leveson. Aspirin poisoning. Brit. med. J. 11: 628-30, 1949.
- B.I. Lipmann, S.O. Krasnoff & R.A. Schless. Acute acetylsalicylic acid intoxication. Amer. J. Dis. Children. 78: 47-53 1949.
- R.C. Manchester. Rheumatic fever in naval, enlisted, personal. The physiological and toxic effects of intensive therapy in acute cases. J. Amer. Ass. 131: 209-13, 1946.
- O. Meyer & B. Howard. Production of hypoprothrombinemia and hypocoagulability of the blood with salicylates. Proc. Soc. exper. Biol. a Med. 53: 234-37, 1943.
- W. Cakley & J.P. Donnell. Massive aspirin overdosage: recovery. Brit. Med. J. 787-9, 1942.
- M. Odin. Is Salicyl poisoning acidosis ? Acta med. Scand. supp. 50: 177-185, 1932.
- J.G. M. Olmsted & C.A. Aldrich. Acidosis in methyl salicylate poisoning. J. Am. Med. Ass. 108: 1438-40, 1928.
- W.D. Paul, R.L. Dyer & J.J. Routh. Effect of buffering agents on absorption of acetylsalicylic acid. J. Amer. pharm. Ass. 39: 21-24, 1950.

- J.T. Peters. The necessity and possibility of giving detoxified large oral doses of salicylates in the treatment of rheumatic fever in order to prevent or cure the inflammatory stage of carditis. *Acta Med. Scand.* 128: 51-68, 1947.
- S. Rapport, M. Wing & G. Guest. Hypoprothrombinemia after salicylate administration in man and rabbits. *Proceed of the Soc. for exp. Biol. & Med.* 53: 40-41, 1943.
- A.A. Robin. A case of aspirin poisoning. *J. of Med. Sc.* 97: 214-6, 1951.
- Johnson Ch. C. The Salicylates - *J. of Am. M. Ass.* 94: 784-89, 1930.
- P.H. Rossier & K. Wiesinger. Lungenfunktion und Saure - Basengleichgewicht des Blutes - *Schw. m. Wschr.* 77: 55-7, 1947.
- P.H. Rossier & A. Buhlmann. Ein Beitrag zur Frage der SalizylsMure dyspnoe. *Helv. med. Acta.* 17: 651-55, 1950.
- Royer P., Lestrade H., Nahum M. L'intoxication par l'aspirine chez l'enfant. *Semaine des Hôp. de Paris* 29: No 38, 22-26, 1953.
- H. Ruttan. Aspirin poisoning, *Canad. Med. Ass. J.* 67: 151-2, 1952.
- R.B. Singer. A new diagram for the visualization and interpretation of acid base changes. *Amer. J. Med. Sc.* 221: 199-209, 1951.
The acid - base disturbances in salicylate intoxication. *medecine* 33: 1-12, 1954.
- D.A. Slade. Fatal poisoning in children from aspirin, quinine & antihisan. *Lancet* 11: 809-10, 1952.
- P.K. Smith, H.L. Gleason, C.G. Stoll & S. Ogozalek. Studies on the pharmacology of salicylates. *J. of Pharmacol. & exper Therapy* 87: 237-54, 1946.
- K. Smull, R. Wegria & J. Leland. The effect of sodium bicarbonate on the serum salicylate. *J. Am. Med. Ass.* 125: 1173-75, 1944.
- S. Spector & Ch. F. Mc. Kan. Respiratory acidosis and alkalosis in children. *J. of Ped.* 32: 227-43, 1948.

- O. Spuhler & B. Cagianut. Der Wasser - und Gesamtbasengehalt unter normalen und pathologischen. Bedingungen. *Helv. med. Acta.* 16: 465-79, 1949.
- Ch. S. Stevenson. Oil of Wintergreen (methylsalicylate) poisoning. *Am. J. M. Sc.* 193: 772-87, 1937.
- W.H. Veil & W. Grautner. Beitrage zur klinischen Pharmakologie. *Arch. f. exp. Path. & Pharm.* 117: 208-31, 1926.
- St. W. Williams & R.M. Panting. Treatment of aspirin poisoning by intravenous lactate solution - *Br. M.J.* 1: 550-552, 1937.
- P. Wising. Hematuria, hypoprothrombinemia and salicylate medication. *Acta med. Scand.* 141: 256-60, 1951.
- A.M. Wylie. A fatal case of aspirin poisoning. *Lancet* 11: 768-69, 1935.

